

424-470

AU 123

46207

F4 1302362

JUL 1962

**BREVET D'INVENTION**

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

**FR-1962-07**  
SERVICE

P.V. n° 809.368

N° 1.302.362

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

Classification internationale :

A 61 j

**Procédé pour la préparation de pilules à libération temporisée.**

Société dite : OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION résidant aux États-Unis d'Amérique.

Demandé le: 5 novembre 1959, à 13 heures, à Paris.

Délivré par arrêté du 23 juillet 1962.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 35 de 1962.)

FRANCE

DIV 120

ce 167

FR. 1.302.362 Prolonged-release tablet composition comprising (a) polyvinylpyrrolidone, (b) a water-insoluble substance melting above 45°, such as saturated fatty acids, their esters with mono-, di- or tri-alcohols, fatty alcohol mono- and polyethers, saturated aliphatic ketones and pharmaceutically acceptable sterols and (c) the active agent. The substances are mixed to a molten mass which is sprayed into air to form granules, the bulk of which passes through an 8-mesh sieve but is retained by a 20-mesh sieve. 5. 11. 59. OLIN MATHIESON CHEM. CORP.

contrôle précis du niveau de matière pharmacologiquement active dans le système, ce qui assure l'effet désiré.

Bien que l'administration d'agents solubles dans l'eau pharmacologiquement actifs soit particulièrement accrue grâce à l'utilisation de l'invention, celle-ci est également utile pour l'administration *per os* d'agents pharmacologiquement actifs pratiquement insolubles dans l'eau.

Par l'emploi de l'invention, des matières pharmacologiquement actives (par exemple des agents thérapeutiques ou leurs combinaisons) peuvent être administrés oralement avec une libération continue sur une période de temps prolongée au moyen d'une multiplicité de petites pilules consistant essentiellement en la matière pharmacologiquement active et en une matière lentement digestible ou dispersable dans le trajet gastro-intestinal.

Antérieurement à l'invention il existait des préparations pharmaceutiques assurant la libération temporisée de matières pharmaceutiquement actives sur une période de temps prolongée. Ces préparations antérieures possèdent cependant certaines caractéristiques indésirables qui sont éliminées dans les compositions de l'invention. Par exemple, dans les préparations antérieures, la libération de la matière pharmacologiquement active dépend entièrement de la digestibilité de la matrice ou enduction, point auquel s'effectue la libération complète de l'ingrédient pharmacologiquement actif.

Un autre avantage des préparations de l'inven-

st leur stabilité. Du fait que chaque pilule lativement homogène, elle a moins tendance à se briser quand elle est exposée à des variations de température que les pilules ou comprimés préparés par les procédés connus, par exemple, dans lesquels un revêtement est appliqué par-dessus un

de différentes compositions. autre avantage encore des préparations de libération est la protection qu'elles assurent vis-à-vis de la libération prématurée de la matière

pharmacologiquement active. Dans les pilules ou cachets enrobés de façon classique, la matière active du noyau est libérée immédiatement ou prématurément, et par suite absorbée en une fois, dès que l'enrobage est craquelé ou brisé d'une façon quelconque. Au contraire, dans le cas où l'une des pilules préparées par le procédé de l'invention est brisée, il n'y a pas complète exposition de la matière active, mais plutôt la différence de vitesse de libération entre la pilule brisée et une pilule non brisée est, en gros, proportionnelle à la superficie accrue due à la plus petite taille de particule de la pilule brisée.

Un autre avantage de l'invention est qu'elle rend possible la préparation de pilules à partir d'une formulation unique assurant un effet physiologique presque immédiat et qui, en même temps, étend de façon notable la durée d'activité de la matière pharmacologiquement active. Jusqu'ici les pilules enrobées de façon classique ont permis d'atteindre des résultats semblables, à condition de mélanger plusieurs enrobages de formules différentes.

Un autre avantage encore de l'invention est que les compositions pour pilules se prêtent par elles-mêmes bien à une récupération dans le cas où, par accident, il se produirait une erreur dans leur préparation; il suffit simplement pour cela de refondre la matière, d'ajouter les correctifs nécessaires et de recommencer le traitement.

Les objectifs de l'invention sont atteints par une série d'étapes consistant essentiellement à